Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut
der Universität Basel
Vorsteher: Professor Dr. A. WERTHEMANN

Ueber Gehirnblutungen bei Leukämie, mit besonderer Berücksichtigung der massigen, apoplektiformen Blutungen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Alfred Dreyfus
aus Genf.

PHILOGRAPHISCHER VERLAG / BASEL 1939

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut
der Universität Basel
Vorsteher: Professor Dr. A. WERTHEMANN

Ueber Gehirnblutungen bei Leukämie, mit besonderer Berücksichtigung der massigen, apoplektiformen Blutungen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Alfred Dreyfus
aus Genf.

PHILOGRAPHISCHER VERLAG / BASEL 1939

Von der medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. A. Werthemann.

Tag der Promotion: 21. Januar 1939.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Während in der Literatur fast durchwegs behauptet wird, dass Veränderungen am Zentralnervensystem bei Leukämien selten sind, oder mindestens selten mitgeteilt worden sind, habe ich mich davon beim durchlesen der Literatur nicht überzeugen können. Ich habe vielmehr den Eindruck gewonnen, dass die Mitteilungen über solche Veränderungen schon recht zahlreich sind und immer häufiger werden. Ausserdem ist aber auch anzunehmen, dass Veränderungen am Zentralnervensystem noch viel häufiger gefunden würden, wenn bei der klinischen und pathologisch-histologischen Untersuchung immer besonders darauf geachtet würde.

Diese Ansicht vertreten auch Schwab und Weiss. Sie schreiben wörtlich: «It is of special interest that the pathologic reports of Trömner and Wohlwill and of Diamond indicate that in leukemia involvement of the central nervous system is shown in a very high proportion of cases (over 90%). Between 50 and 75% of the cases, however, show no neurologic signs during life, suggesting that from 25 to 50% of all cases of leukemia should exhibit some clinical sign of neurologic involvement.» — Schwab und Weiss selber fanden klinisch bei 20,5% der Fälle (69 von 334 Fällen) neurologische Zeichen (wobei die sehr häufigen Retinalerkrankungen nicht berücksichtigt sind).

Ort und Art der Veränderungen am Nervensystem können verschieden sein. Zur besseren Uebersicht könnte man etwa folgende Einteilung geben:

Lokalisation:
1. Gehirn
2. Hirnhäute
3. Rückenmark
4. Rückenmarkshäute
5. Periphere Nerven
6. Netzhaut.

Art der Veränderung:
1. Blutung
2. Infiltration
3. Degenerative Prozesse.

Dabei können die verschiedenen pathologischen Veränderungen an verschiedenen Orten vorkommen und es können sogar zwei oder alle drei gleichzeitig nebeneinander vorhanden sein.

Es ist nun nicht Aufgabe dieser Arbeit, auf alle diese Möglichkeiten einzugehen, sondern wir werden uns auf die Gehirnblutungen

beschränken und dabei die massigen Blutungen besonders berücksichtigen. Die Veranlassung dazu gaben drei Fälle, welche im pathologischen Institut der Universität Basel zur Sektion kamen. Auszüge aus den Krankengeschichten und den Sektionsprotokollen sollen gleich hier wiedergegeben werden.

Fall 1. (Dissertation W. Davidsohn)

Aus der Krankengeschichte: Der 18-jährige Elektromechaniker Albert K., wird am 23. Juni 1933 in die hiesige oto-laryngologische Klinik (Dir. Prof. Dr. E. Oppikofer) eingewiesen. Die Familien- und eigene Anamnese ergibt keinen Befund: K. will immer gesund gewesen sein. Jetziges Leiden: Am 7. Juni wurde dem Patienten von einem Zahnarzt Zahn 6 des Unterkiefers links in Lokalanästhesie gezogen. Er hatte schon vorher eine leichte Zahnfleischentzündung. Diese verstärkte sich nach der Extraktion. Am 12. Juni trat Patient in Behandlung eines anderen Arztes, welcher ihn mit Spühlungen behandelte. Die Zahnfleischentzündung machte jedoch Fortschritte. Am 21. wurde eine Röntgenaufnahme des Unterkiefers gemacht, die aber keinen Zahnwurzelrest und keine Knochenerkrankung erkennen liess. Der Patient hatte erhöhte Temperatur bis 39.5°, mässige Schmerzen, starke Schluckbeschwerden seit 2 Tagen.

Status praesens: Der Patient sieht blass aus, befindet sich in gutem Ernährungs- aber schlechtem Kräftezustand. Herz o. B., Lunge o. B., Milz und Leber vergrössert. Ueber dem linken Unterkiefer ist äusserlich an einer Stelle eine mässige Schwellung sichtbar, welche auf Betastung schmerzhaft ist und sich auf die Unterkiefergegend flach fortsetzt. Keine ausgesprochene Kiefersperre, mässiger foeter ex ore, reichlich Speichelfluss.

Mundhöhle: Gingiva livid gerötet und geschwollen. Links an Stelle von Zahn sechs ein mandelgrosses, schmierig belegtes, braun-schwarzes Ulcus. Zunge braun belegt und trocken.

Drüsen: Die regionären am Halse sind nicht vergrössert. Die Drüsen der Achselhöhle und der Leistengegend sind deutlich fühlbar vergrössert aber nicht druckempfindlich.

Urin: Eiweiss +, Trommer —, Nylander +, links drehend 0,39. Das Sediment enthält sehr viele Erythrozyten, wenig Leukozyten.

Blutbefund: Am 23. Hgb. 83%. Erythrozyten 4100000, Färbeindex: 1,06. Leukozyten 335600. Fast alles Myeloblasten, einzelne Myelozyten, einige davon mit Vakuolen. Einzelne segmentierte Zellen, sowie wenige kleine Lymphozyten. Zwei Mitosen. Einzelne Erythrozyten zeigen Polychromasie. Blutplättchen sind vermindert.

Verlauf: Am 23. ist der Patient klar, aber sehr müde. Er gibt nur zögernd Auskunft. Nach Mitternacht verliert er das Bewusstsein, erbricht wiederholt dunklen Mageninhalt. Am 24. um 7 Uhr morgens reagiert er weder auf Anrufen noch auf Kneifen. Exitus um 13.20 Uhr.

Klinische Diagnose: Gingivitis ulcerosa bei akuter myeloischer Leukämie.

Die am gleichen Tage, drei Stunden später vorgenommene Sektion (S 567/33 Dr. Herbig) ergibt als unmittelbare Todesursache ausgedehnte Hirn-

blutungen und leichte Hirnschwellung auf Grund hämorrhagischer Diathese bei einer Myeloblastenleukämie. Es finden sich multiple wallnuss- bis kirschgrosse Blutungen beidseits im centrum semiovale, sowie unzählige punktförmige Blutungen in den Stammganglien, hier besonders auf der rechten Seite, teilweise Erweichung der Hirnsubstanz. Kleinhirn, Pons und Medulla sind frei von Blutungen und herdförmigen Veränderungen. Im übrigen Körper fanden sich als weitere Zeichen der hämorrhagischen Diathese ausgedehnte Blutungen der Nierenbeckenschleimhaut und der Nierenkapsel, ebensolche des Zahnfleisches, unter der Pleura und der Leberkapsel, der Rectum-, Coecum- und Appendixschleimhaut, flächenhafte subendocardiale und subpericardiale Blutungen. Geringe Blutungen der Haut an den Vorderarmen, in den Tonsillen, der Schleimhaut des Oesophagus und der Trachea sowie der Skleren. Ausserdem die obenbeschriebenen Veränderungen des Zahnfleisches. Die Milz ist hochgradig vergrössert (21:14½:6 cm) und wiegt 860 g. Sie hat eine glatte Oberfläche von hellroter Farbe, die Kapsel ist verdickt. Auf Schnitt zeigt die Pulpa eine schokoladenbraune Farbe und lässt sich abstreifen. Die einzelnen Follikel sind kaum von einander zu unterscheiden. Der Trabekelbau ist nur undeutlich zu sehen. Die Leber wiegt 3005 g., auf der Ober- und auf der Schnittfläche zeigt sich eine grau-gelbliche Farbe, aus der deutlich stecknadelkopfgrosse, weisse Bezirke hervortreten. Im Bereich des Zungengrundes befindet sich eine umschriebene Nekrose, die bis an den Pol der linken Tonsille reicht und blau-schwarze Farbe aufweist. Schwarze Haarzunge. Die Tonsillen sind geschwollen, stark zerklüftet und zeigen kleine, obenerwähnte zentrale Blutungsherde. Die Schleimhaut des Oesophagus zeigt deutlich sichtbare Follikel. Die paratrachealen, Bifurkations-, Hilus, paraaortalen und besonders die inguinalen und mesenterialen Drüsen sind vergrössert. Letztere zeigen makroskopisch, zentral eine stark grauweisse Farbe. Im unteren Teil des Dünndarms und im ganzen Dickdarm sind die Peyer'schen Plaques und die Solitärfollikel überall zu erkennen. Das Knochenmark im rechten Femur zeigt in den oberen zwei Dritteln eine rein gelbe bis grau-weisse Farbe, im unteren Drittel ist es rötlich. Im Körper ist das Blut z. T. flüssig. Die Lungen weisen in allen Lappen ein starkes Oedem und ausgedehnte bronchopneumonische Infiltrate auf. An den Lungenspitzen finden sich strangförmige Verwachsungen. Die Thyreoidea enthält mehrere Kolloidzysten.

Der Schädel sägt sich mittelhart. Die Dura ist mit dem Schädeldach verwachsen. Die grossen Blutleiter enthalten flüssiges und geronnenes Blut. Die basalen Hirngefässe sind zart. Die Gefässe der Hirnoberfläche sind hochgradig gestaut. Die weichen Hirnhäute sind zart.

Im Bereich des Grosshirns, besonders im centrum semiovale finden sich unzählige punktförmige Blutungen neben grösseren. Besonders sind solche grössere Blutungsherde im Bereich des linken centrum semiovale nach dem Stirnhirn zu und nach der Mitte und nach hinten zu gegen das Ammonshorn zu sehen. Die Seitenventrikel sind weit, das Ependym zeigt ebenfalls feine Blutungen. Auch im Bereich der rechten Hirnhälfte finden sich in der Mitte des centrum semiovale etwa wallnussgrosse Blutungsherde. In der Umgebung ist das Hirngewebe erweicht zum Teil ödematös gequollen. Die Blutmassen selbst sind weich, bröckelig. Es sind weissliche, der Hirnsubstanz entstammende Massen eingestreut. Auch auf dieser Seite des Gehirns finden sich kleinere Blutungsherde. Die Blutungen sind ebenso im Bereich der Stammganglien zu erkennen, besonders auf

der rechten Seite, am Uebergang gegen den Stirnpol. Kleinhirn, Pons und Medulla sind frei von Blutungen und herdförmigen Veränderungen.

Vom Leichenblut wurden nochmals Ausstriche gefärbt. Eine Differenzialzählung davon ergab 92,5% Myeloblasten, 1,3% Myelozyten, 2,8% Neutrophile, davon nur 0,5% normalsegmentierte, die übrigen stabförmig und abnorm gelappt. Zwei Zellen zeigen eosinophile Granulation, 3,4% Lymphozyten. Vereinzelt sah man Mitosen und kernhaltige Erythrozyten, ganz selten Plättchen.

Histologischer Befund:

Knochenmark: Die verschiedenen Präparate zeigen eine sehr starke Reaktion und einen grossen Zellenreichtum des Gewebes. Es fällt auf, dass die Zellformen untereinander sehr gleichmässig sind, reife Leukozyten sind selten. Nur vereinzelt sind noch grössere Bezirke von Fettgewebe erhalten, wo aber zwischen den einzelnen Fettgewebszellen überall schon Zellen zu finden sind. Es handelt sich bei der vorherrschenden Zellart um grosse ziemlich stark chromatinhaltige Elemente, mit nur wenig gelapptem Kern. Das Protoplasma zeigt sowohl schwach basophile als auch schwach eosinophile Färbung. Die Kapillaren des Markes sind mit diesen Zellen sehr reichlich gefüllt, und sie sind schätzungsweise gleich stark vertreten wie die Erythrozyten. Kernteilungsfiguren, ganz vereinzelt amitotische, sind nicht sehr zahlreich vorhanden. Hie und da zeigen Zellen einen stärkeren Kernzerfall. Ausser den myeloischen Elementen sind auch rote Blutkörperchen vorhanden, teilweise in Vorstadien. Knochenmarksriesenzellen finden sich auffallend spärlich.

Milz: sie zeigt wiederum ein ganz ausgesprochenes Vorherrschen der gleichen myeloischen Zellformen, wie sie im Knochenmark vorkommen. Es sind hier die zelligen Elemente reich an Kernteilungsfiguren und finden sich besonders gehäuft in der Umgebung der grösseren Blutgefässe. Die eigentliche lymphatische Struktur ist kaum mehr erkennbar. Nur in der Peripherie sind noch einzelne, besser abgezeichnete Follikel vorhanden. Die Reaktionszentren sind nur angedeutet. Ausserdem zeigt die ganze Milz eine schwere allgemeine Stauung. In den Sinus kommt es zu vermehrter Desquamation der Endothelien und zu vermehrter Zellauflösung. An einzelnen Stellen sind in den Sinus grosse Kernformen vorhanden mit gelapptem Kern: Megakaryozyten. Die Vorstufen der erythropoetischen Reihe lassen sich ebenfalls in der Milz nachweisen, z. T. in Gefässen, z. T. im Gewebe eingelagert. Die Bindegewebsfärbungen lassen hie und da eine leichte Vermehrung des bindegewebigen Gerüstes finden. Das ganze Retikulum zeigt eine leichte Wucherung. Bei Eisenfärbung findet sich in geringem Masse, vorwiegend in histiozytären Zellformen, Hämosiderin. Teilweise ist dieses Pigment wiederum in Gefässwandzellen, besonders in Kapillaren abgelagert.

Die Leber: ist gleichfalls hochgradig mit den unreifen myeloischen Zellformen überschwemmt. Diese finden sich im Gebiet der Kapsel und im Verlauf von Gallengängen, sowie um die grösseren Gefässe abgelagert. Zwischen den Leberzellbalken sind diese unter sich auffallend gleichartigen Elemente bei starkem Blutgehalt reichlich vorhanden. Allerdings lassen sich die myeloischen Zellen in grösserer Zahl finden als die erythropoetischen. Auch hier finden wir häufig Mitosen, vermehrten Kernzerfall, einen wechselnden Chromatingehalt und auch eosinophile Granulationen. Um die grösseren Gefässe herum sind dicke Zellmäntel gebildet, die das Gefässlumen und die Gallengänge etwas einengen. Die Leberzellbalken erscheinen gleichfalls verschmälert. Eisenpigment ist in geringem Masse abgelagert. Bei Bindegewebsfärbungen ist eine leichte bindegewebige Vermehrung der Glisson'schen Kapsel nachzuweisen, ohne dass es schon zu einer eigentlichen Induration käme. Im übrigen zeigt die Leber eine gering-

gradige, mittelgrobtropfige Verfettung. Einzelne der Leberzellkerne sind etwas blasig aufgetrieben, einige haben Lochkerne.

Die Lymphdrüsen: zeigen wiederum ein auffallend starkes Ueberwiegen der myeloischen Zellen bei starkem Zurücktreten von Leukozyten und Lymphozyten. Daneben sind vereinzelte Vorstufen von Erythrozyten nachzuweisen. Die Zellen gehen auch auf das Gewebe der Umgebung über, sodass die ganze Lymphdrüsenkapsel infiltriert ist, z. T. auch das mitgetroffene Fettgewebe. Es ist auch in diesem Organ die Struktur nur undeutlich erkennbar. Die Sinus sind mit den Zellen angefüllt, die Epithelien zeigen teilweise eine vermehrte Quellung und stärkere Ablösung. In einzelnen Zellen ist Haemosiderin abgelagert. Die Bindegewebsfärbungen lassen besonders im Hilus eine Vermehrung des bindegewebigen Gerüstes erkennen, stellenweise ist die Kapsel etwas breit.

Die Lunge: zeigt überall ein starkes Vorherrschen der myeloischen Zellen. Neben einer starken Stauung des Gewebes und einem mässigen Oedem ist im Gebiet einzelner Bronchien eine umschriebene Entzündung vorhanden. In den Alveolen sind ausgereifte Leukozyten eingelagert. Vereinzelte Herzfehlerzellen.

Im Gebiet des nekrotischen Zahnfleisches können färberisch Bakterien nachgewiesen werden. Die übrigen Organe waren frei von Bakterienansammlungen.

Die Oxydasereaktion ergab in den untersuchten Organen überall einen positiven Befund.

Zusammenfassung:

Es handelt sich um einen jungen Mann von 18 Jahren, welcher nach einer Zahnextraktion eine Zahnfleischentzündung bekam, die nicht mehr zurückging. Die Temperatur stieg bis auf 39,5°. Milz, Leber und einzelne Lymphdrüsen waren vergrössert. Der Blutbefund ergab eine Myeloblastenleukämie. Nach ein paar Tagen: Erbrechen, Bewusstlosigkeit und Exitus.

Die Sektion ergab als unmittelbare Todesursache ausgedehnte Hirnblutungen auf Grund hämorrhagischer Diathese bei einer Myeloblastenleukämie. Im Gehirn wurden multiple wallnuss- bis kirschgrosse und unzählige punktförmige Blutungen gefunden. Diese befanden sich vor allem im centrum semiovale und in den Stammganglien, während Kleinhirn, Pons und Medulla frei waren von herdförmigen Veränderungen. Als weitere Zeichen der hämorrhagischen Diathese wurden Blutungen der Nierenbeckenschleimhaut, der Nierenkapsel, des Zahnfleisches, der Pleura, des Magendarmkanals und anderer Organe gefunden.

Knochenmark, Milz, Leber und Lymphdrüsen zeigten mikroskopisch das typische Bild der myeloischen Metaplasie. Im Knochenmark waren auffallend wenig Megakaryozyten zu sehen.

Fall 2:

Aus der Krankengeschichte: August S., 53 Jahre alt, Handlanger. Familienanamnese o. B. — P. A.: Patient hat keine schweren Krankheiten durchgemacht. Seit 5 Jahren Beweglichkeit des rechten Armes eingeschränkt. Seit einigen Jahren in Behandlung

der oto-laryngologischen Poliklinik: Migräne, Tonsillitis, Alveolarpyorrhoe.

Anfang Oktober 1938 bemerkte Patient an der linken Halsseite eine Anschwellung, die bei Berührung schmerzhaft war. Die Schwellung am Hals nahm allmählich zu. Sonst keine Beschwerden. Eintritt in die oto-laryngologische Klinik.

20. X. Trotz Eisbehandlung grösser werden der Drüse am Unterkieferwinkel. Ansteigen der Temperatur.

21. X. Temperatur 39,5°. Halsschmerzen links.

23. X. In den letzten 4 Tagen plötzliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Auftreten von schmutzig gelblich-grauen Belägen auf den Tonsillen. Milz vergrössert. Allgemeine Müdigkeit. Temperatur immer sehr hoch.

24. X. Verlegung auf die medizinische Klinik (Dir. Prof. Dr. R. Staehelin).

Status praesens: Das Zahnfleisch blutet und zeigt nekrotische Stellen. Foetor ex ore. Beidseits am Unterkiefer, am Hals und in den Supraclaviculargruben sind mehrere z. T. harte Drüsen palpabel. Milz tastbar. Leber nicht vergrössert. Hydrocele testis links. Uebriger Status o. B.

26. X. Patient atmet dauernd durch den Mund. Puls frequent aber gut gefüllt. Psychisch orientiert.

27. X. Ganz unerwartet um 5 Uhr Exitus, nachdem der Puls vorher ganz gut war.

Blutbild vom 24. X.: Hgb. 95%. Erythrozyten 4704000. Färbeindex 1,01. Leukozyten 177600. Segmentkernige 4,3%, Stabkernige 1,7%, Myelozyten 1,3%, Eosinophile 0,3%, Basophile 0. Lymphozyten 0,3%, Plasmazellen 0, Monozyten 0. Myeloblasten 93,0%. Blutplättchen nur spärlich. — Wassermann negativ. — Urin: Eiweiss: schwach +, Zucker +, Aceton und Acetessigsäure —.

Sediment: Leuko-, Erythrozyten, Epithelien, vereinzelte granulierte Zylinder. — Bakteriologische Untersuchung: keine Diphtheriebazillen, reichlich streptococcus haemol. und staphylococcus aureus haemol.

Klinische Diagnose: Akute Myeloblastenleukämie.

Aus dem Sektionsprotokoll: (907/38. Dr. S. Scheidegger).

Leiche eines gut mittelgrossen Mannes in ausgebildeter Totenstarre. Die sichtbaren Schleimhäute wenig durchblutet. Leichenflecken an den abhängigen Partien gut wegdrückbar, grau-rötlich. Die Muskulatur am Stamm mässig durchblutet. Im Bereich des Sternums findet sich eine Blutung. Es ist hauptsächlich die Muskulatur stark blutig durchtränkt. — Bauchsitus: Die Darmschlingen sind gebläht. Die Leber schneidet mit dem Rippenbogen ab. Die Milz ist weich, steht über handbreit unterhalb des Rippenbogens.

Das Herz ist $1^1/_2$mal so gross wie die Faust der Leiche, auf der rechten Seite schlaff, links ordentlich kontrahiert. Beim Einschneiden in die beiden Kammern fliesst viel dunkles, z. T. etwas koaguliertes Blut ab. Die Herzklappen sind alle zart, zeigen keine Veränderungen. Kranzgefässe weit, Intima zart. Foramen ovale weit offen. Myocard sehr stark trüb quellend, braun mit einzelnen etwas helleren streifenförmigen Einlagerungen.

Die linke Lunge ist dreilappig, die rechte vierlappig, zeigt ausserdem abnorme zungenförmige Lappenbildungen. Pleura dunkel verfärbt. Oberlappen auf

Schnitt kupferfarben. Es lässt sich eine schaumig-blutige Flüssigkeit abstreifen. Luftgehalt herabgesetzt. Der Mittellappen ebenfalls saft- und blutreich. Auch hier fliesst schaumige Flüssigkeit ab. Der dritte und vierte Lappen sind dunkel, schlaff, sehr stark blutreich. — Hiluslymphdrüsen klein, schneidbar, von schwarzem Pigment durchsetzt.

Die linke Lunge zeigt spiegelnde Pleura, z. T. stark von Russpigment durchsetzt. Im Oberlappen unter der Pleura, handbreit unter der Spitze ein unregelmässig geformter harter Knoten. Der Knoten ist auf Schnitt kirschgross, in der Mitte findet sich eine feine Oeffnung. Der Knoten selbst ist etwas gelblich käsig, mit feinen schwarzen Pigmentmassen. Um den Knoten herum sind multiple hirsekorngrosse Knötchen vorhanden, die z. T. miteinander konfluieren. Gewebe saft- und blutreich, wenig lufthaltig. Lymphdrüsen im Hilus klein. An einer Stelle findet sich auch ein erbsengrosser, aus gelblich-weissen Massen bestehender Knoten.

Halsorgane: die beiden Tonsillen, die stark vortreten, sind teils fast sequestriert. Sie sind mit gelblichen, bröckeligen Massen bedeckt. Die Geschwürsbildungen gehen auch auf den Pharynx über. Auch die Epiglottis ist z. T. befallen. Im untersten Teil ist die Oesophagusschleimhaut mazeriert, im oberen Teil glatt. Links sind grosse Lymphdrüsenpakete vorhanden, die auf Schnitt etwas gelblichgrau erscheinen. Um die Lymphdrüsen herum ist ein gelbliches, oft missfarbenes Gewebe vorhanden. Diese Massen gehen ohne deutliche Grenze in die Halsmuskulatur über. Schilddrüsse unregelmässig. Es sind in beiden Lappen harte Knotenbildungen festzustellen. Einzelne der Knoten sind nicht schneidbar.

Das Mark im Femurschaft ist etwas grau, leicht rötlich, nicht sehr stark quellend.

Die Milz ist gross, weich, 12:9$^1/_2$:3$^1/_2$ cm., Gewicht 235 g., Kapsel stark gespannt. Schnittfläche etwas hellgrau-rötlich, die Trabekelzeichnung nicht erkennbar, die Follikel gross, verwaschen.

Die Leber ist gross, 26:19:9 cm., Gewicht 2100 g. Die Kapsel gespannt, Schnittfläche etwas bräunlich, Läppchenbau zart. Ganz vereinzelt finden sich feine gelbe Fleckchen.

Faserkapsel der linken Niere sehr leicht ablösbar. Nierenoberfläche glatt, zeigt hie und da feine Blutungen. Schnittfläche dunkel, braun-rötlich. Grenze Mark-Rinde deutlich. Die Rinde nicht verschmälert. Die Nierenbeckenschleimhaut zeigt einzelne flächenhafte feine Blutungen. — Auch die Nierenbeckenschleimhaut der rechten Niere zeigt einzelne, spritzerförmige und flächenhafte Blutungen.

Beckenorgane: an der Harnblasenschleimhaut finden sich punktförmige feine Blutaustritte. — Hoden gross, beidseits, vor allem aber links kommt es zu einer Vermehrung der Flüssigkeit im Gebiete der Scheidenhüllen.

Magen-Darmkanal: im Dickdarm finden sich geformte Kotmassen. Die Appendix ist zu einem sehnigen Strang umgewandelt, nicht mehr durchgängig. Der Abgang der Appendix ist trichterförmig. — Die Schleimhaut des Magens zeigt feine Geschwürsbildungen und Blutungen.

Der Schädel sägt sich hart. Die Dura ist mit dem Schädel etwas verwachsen. Das Schädeldach dünn. Die Blutleiter enthalten Cruormassen und etwas eingedicktes flüssiges Blut. Hypophyse klein, ziemlich weich.

Das Gehirn quellend. Es lässt sich feststellen, wie der linke Frontalpol stark aufgetrieben und vorgedrängt ist. Die Windungen sind hier verbreitert. Beim Durchtasten, eine grosse Zyste zu fühlen, aus der Blut etwas hervorquillt. Auch die weichen Hirnhäute ziemlich

stark durchblutet. Das Gehirn wird vorerst in Formol fixiert. — Später wird es in Scheiben zerlegt. Es zeigt sich dabei, dass die linke Frontalgegend viel stärker vortritt. Auf Schnitt kann man im linken Frontalhirn eine massige Blutung feststellen, die das ganze Frontalhirn befallen hat und ausgedehnt das Marklager zerstört. Ausser der grossen Blutung im Innern finden sich auch kleinere, linsen- bis kirschkerngrosse Blutungen, hauptsächlich subcortical. Auch in der rechten Hemisphäre finden sich derartige Blutungen, z. T. sind sie im Gebiet der Stammganglienkerne vorhanden. Es haben sich die Blutungen auch in die Ventrikel eingewühlt. Der Aquaeductus ist mit Blut ausgefüllt. An ganz verschiedenen Stellen kann man Blutungen nachweisen. Ganz überwiegend ist die Mark-Rindengrenze durchblutet. Auch in den beiden Occipitalpolen sind Blutungen nachzuweisen. Die grosse Blutung hat das Marklager fast ganz zerstört und reicht bis an die Rinde, ohne diese zu verflüssigen.

Mikroskopisch:

Leber: zeigt bei Fettfärbung eine feine, teils diffuse Verfettung. Es kommt ausserdem zu leichten myeloischen Metaplasien. Fleckweise sind diese Metaplasien ausgesprochener. So sind grössere Bezirke der Glisson'schen Kapsel zellig infiltriert. An anderen Orten fehlen Zeichen der myeloischen Metaplasie wiederum weitgehend.

Herzmuskel stark gestaut, ohne Metaplasie. Ziemlich starke braune Pigmentierung, z. T. leichte Durchwachsung von Fettgewebe.

Milz: Diffuse Hyperplasie und myeloische Metaplasie. Es sind nur undeutlich mehr die Follikel erkennbar. In der Milz finden sich reichlich myeloische Elemente, z. T. in Vorstufen. Daneben sind seltener Riesenzellbildungen vorhanden, die an Megakaryozyten erinnern. Daneben auch eine starke Wucherung der retikulären Elemente. In einzelnen Gefässen finden sich fast nur Myeloblasten.

Tonsillen: zeigen allgemeine Auflockerung. Daneben auch myeloische Metaplasie. Auch entzündliche, leukozytäre Infiltration ist festzustellen. In der Tiefe, d. h. im linksseitigen Halsbindegewebe, sind ausgedehnte myeloische Metaplasien vorhanden. Das ganze makroskopisch gelbliche, etwas phlegmonös erscheinende Gewebe, ist metaplastisch umgewandelt, ohne entzündliche Reaktion. Dabei finden sich hier auch Blutungen. Die Lymphdrüsen, die hier eingeschlossen sind, zeigen ein ganz homogenes Bild einer myeloischen Metaplasie, ohne noch erkennbare lymphatische Struktur.

Knochenmark: Gleichmässig myeloisch metaplastisch umgewandelt mit Knochenmarksriesenzellen, mit eosinophil granulierten Leukozyten. Vorwiegend handelt es sich um Myeloblasten.

Diagnose:

Akute myeloische Leukämie: myeloische Metaplasie der Milz bei leichter Lockerung und mässiger Hyperplasie. Leichte myeloische Metaplasie der Leber. Oedem, trübe Schwellung, sowie braune Atrophie der leicht hyperplastischen Leber. Schwere doppelseitige nekrotisierende Tonsillitis bei myeloischer Metaplasie der Tonsillen mit multiplen kleinen Ulcerationen am Zungengrund und am Gaumen, sowie an der Uvula. Starke Schwellung, Durchblutung und umschriebene Erweichung der rechtsseitigen cervikalen Lymphdrüsen, bei teilweise diffuser Metaplasie auch des Bindegewebes. Myeloische Metaplasie des Knochenmarkes beson-

ders im Femurschaft. Grosse Blutung im Frontalhirn mit Zerstörung des Marklagers. Multiple grössere und kleinere Blutungsherde in beiden Grosshirnhemisphären. — Blutungen der Harnblasenschleimhaut. Hypertrophische Gastritis. Ziemlich frischer tuberkulöser, kirschgrosser Primäraffekt des linken Oberlappens mit Verkäsung der zugehörigen Hiluslymphdrüsen. Lungenoedem und -emphysem. Abnorme Lappung beider Lungen. Myocardschwielen. Linksseitige Hydrocele testis. Kropfknoten der Schilddrüse. Obliteration der Appendix bei trichterförmigem Abgang.

Zusammenfassung:

Es handelt sich hier um einen 53 Jahre alten Mann, welcher wegen einer ziemlich schnell zunehmenden Schwellung am Hals in die Klinik eintrat. Die Temperatur stieg auf 39.5° und das Allgemeinbefinden verschlechterte sich rasch. Es wurde eine leichte Vergrösserung der Milz und einzelner Lymphdrüsen festgestellt. Am Zahnfleisch waren nekrotische, blutende Stellen zu sehen. Das Blutbild ergab eine Myeloblastenleukämie. — Der Tod trat ganz plötzlich ein.

Die Sektion ergab als unmittelbare Todesursache eine grosse Blutung im linken Frontalhirn, und grössere und kleinere Blutungen in beiden Grosshirnhemisphären bei einer akuten myeloischen Leukämie. Als weitere Zeichen einer hämorrhagischen Diathese fand man Blutungen des Zahnfleisches und der Harnblasenschleimhaut. Knochenmark, Milz, Leber, Tonsillen und Lymphdrüsen zeigten mikroskopisch das typische Bild der myeloischen Metaplasie. Die Megakaryozyten schienen nicht vermindert zu sein.

Fall 3.

Aus der Krankengeschichte.

Willy G., 29 Jahre alter Kaufmann. F. A.: o. B.

P. A.: Als Kind Masern. 1918 Grippe. 1935 Enteritis.

Juni 1938 Angina. Nachher immer Schmerzen auf der rechten Halsseite bei Bewegungen des Kopfes.

J. L.: Am 24. IX. 38 musste Patient plötzlich Blut spucken. Dies dauerte drei Wochen lang so weiter. Auch hörte es nicht auf zu bluten, wenn Patient sich beim Rasieren schnitt. — Am 8. X. stellte der Arzt Blut im Urin fest. Am 13. X. Eintritt ins Spital. Patient arbeitete in letzter Zeit mit Schwefel und mit Farben. In letzter Zeit musste er öfter Wasserlösen als früher. Er glaubt in letzter Zeit etwas abgenommen zu haben.

Aus dem Status vom 13. X. ist nur zu bemerken, dass an der Mundschleimhaut überall kleine Blutungen zu sehen sind. Sonst ist der Status o. B., speziell ist keine Vergrösserung der Milz, der Leber und der Lymphdrüsen festzustellen.

14. X. An der Stelle, an der eine Venenpunktion ausgeführt wurde, hat sich ein grosses Haematom gebildet, ebenso an der Stelle, wo am Oberschenkel Koagulen injiziert wurde.

16. X. Die Hämatome sind noch vorhanden, auch blutet das Zahnfleisch weiter. Ueber den Tibien sind spontan blaugrüne Verfärbungen entstanden. — Bluttransfusion.

17. X. Sternalpunktion: das Punktat gerinnt fast augenblicklich! Im Ausstrich keine Megakaryozyten, fast keine gereiften polynucleären, aber massenhaft kleine Myelozyten.

20. X. Blutet noch an der Stelle der Sternalpunktion. Es bildet sich ein scarlatiniformes Exanthem am Bauch und am Thorax. Rumpel-Leede negativ.

21. X. Immer noch Zahnfleischblutungen. Exanthem im Abblassen. Transfusion von 300 ccm. Blut, die gut ertragen wird. Um 22 Uhr Erbrechen, Klagen über Kopfschmerzen. — Pat. schläft um Mitternacht ein und erwacht nicht mehr. Exitus am 22. X. um 7 Uhr.

Blutbilder vom	13. X.		21. X.
Hgb.	85%		43%
Erythrozyten	4512000		1988000
Index	0,94		1,10
Leukozyten	3600		9800
Neutrophile			
segmentkernige	28,5%		8%
stabkernige	5%		1,5%
Myelozyten	1,5%		57,5%
Eosinophile	2,5%		2%
Basophile	1,5%		0%
Lymphozyten	37%		21,5%
Plasmazellen	0%		0,5%
Monozyten	24%		0%
		Myeloblasten	4%
Auf 200 Zellen 5 Normoblasten.		basophile Myelozyten	0,5%
		undifferenzierbar	4,5%
Thrombozyten	31400		23800
Aniso-Poikilozytose. Polychromasie.		Aniso-Poikilozytose. Retikulozyten	46‰

Wassermann —.

Klinische Diagnose: Panmyelopathie.

Aus dem Sektionsprotokoll (892/38 Dr. S. Scheidegger):

Leiche eines mittelgrossen, kräftig gebauten Mannes ohne stärker ausgebildete Totenstarre. Der linke Oberschenkel zeigt in grosser Ausdehnung eine ziemlich intensive, gelbliche, z. T. mehr blau-grünliche Verfärbung der Haut. Auch im Gebiet des Sternums ist die Haut etwas gelblich verfärbt. Es finden sich hier Zeichen eines ärztlichen Einstichs (Sternalpunktion). In der Umgebung der Injektion sind die Muskulatur und das subcutane Gewebe sehr stark durchblutet. Im übrigen zeigt der Stamm mehrfach kleine spritzerförmige Blutungen.

Die Leber überragt den Rippenbogen um drei, die Milz um einen Querfinger.

Bei Eröffnung des Brustkorbes sinken die Lungen nicht zurück. In der linken Pleurahöhle befinden sich 500 ccm. einer blutigen Flüssigkeit. Herzbeutel wenig fetthaltig. Das innere Blatt zeigt namentlich über der linken Kammer flächenhafte Blutungen, daneben auch spritzerhafte Blutaustritte. Im Herzbeutel sind gut 100 ccm. einer ganz leicht blutigen, gelblichen Flüssigkeit.

Herz: das rechte Herz zeigt eine deutliche Verbreiterung. In der Ausflussbahn der Pulmonalis sind flächenhafte Blutungen festzustellen. Im Bereich der Herzohren feine Blutpunkte. Das Myocard zeigt ausgedehnte Blutungen im Gebiet der linken Kammerspitze. An einzelnen Stellen ist das Myocard etwas blass, saftreich, gelblich.

Im unteren Teil der linken Pleura sind flächenhafte Blutungen zu sehen. Der Unterlappen der linken Lunge ist stärker safthaltig und zeigt in der Spitze einen grau-roten, etwas vortretenden Knoten. Die Bronchien zeigen eine feine Rötung der Schleimhaut. In den Bronchien finden sich blutig verfärbte schaumige Massen.

Die Milz weich, vergrössert, 17:11:4 cm., Gewicht 320 gr. Auf Schnitt ist sie etwas bräunlich, vorwiegend dunkelbraun-rot. Sie zeigt eine deutliche Zeichnung der Follikel. Trabekelbau wenig ausgesprochen. Es bleibt etwas Pulpa am Messer haften.

Die Leber ist gross, weich, Gewicht 1785 g. Zungenförmig, länger ausgezogen ist vor allem der linke Lappen. Kapsel gespannt. An einzelnen Stellen finden sich feine Blutungen unter der Kapsel. Die Schnittfläche der Leber ist saftreich, gelblich, etwas braun. Läppchenbau mittelgrob, gut erkennbar.

Die linke Nebenniere zeigt in der Umgebung stärkere Blutaustritte. — Die linke Niere etwas grösser als die rechte, von der Faserkapsel gut lösbar. Die Nierenoberfläche glatt, Schnittfläche etwas gelblich, Markkegel stark bluthaltig. Im Nierenbecken findet sich ein Blutkoagulum, das den abgehenden Ureter teilweise verlegt. Es sind fleckweise in der Nierenbeckenschleimhaut feine Blutungen festzustellen.

Die Schleimhaut der Blase zeigt feine spritzerförmige Blutungen, welche z. T. konfluieren.

Das Knochenmark im Femurschaft ist z. T. grau-rot, dunkel, z. T. hell, gallertig durchschimmernd.

Magen-Darmkanal: Im Magen ist eine blutig verfärbte, schwärzliche Masse vorhanden. Man kann besonders im Fornixteil feine Blutungen feststellen. Im Jejunum, besonders im unteren sind die Blutungen gehäuft, z. T. auch im Ileum, wo an umschriebenen Stellen die Darmwand diffus durchblutet ist.

Der Schädel sägt sich hart. Es haftet die Dura dem Schädeldache fest an.

Bei Herausnahme des Hirns zeigt sich, dass an der Basis starke Blutungen vorhanden sind. Dieselben finden sich besonders in der hinteren und mittleren Schädelgrube, in leichterem Masse, sind sie auch an der Konvexität feststellbar. Das Gehirn ist an der Unterseite stark durchblutet, im ganzen weich. Man kann beim Abtasten des Gehirns zeigen, dass eine grosse, massige Blutung auf der linken Seite im Occipitalhirn vorliegen muss, denn es ist hier eine Zystenbildung vorhanden, aus der Blut abfliesst. Es wird vorläufig das Gehirn unseziert in Formol fixiert.

Das Gehirn wird nach der Fixation in Scheiben zerlegt. Es zeigt sich, dass die linke Grosshirnhemisphäre viel stärker aufgequollen ist als die rechte. Man kann im Parietalhirn links im Marklager einen grösseren Blutungsherd nachweisen, der sich teilweise aus einzelnen, kleineren, herdförmigen Blutungen zusammensetzt. Derselbe hat zu einer weitgehenden Zerstörung des Marklagers geführt. Er ist in den Ventrikel eingebrochen. Der Blutungsherd reicht bis an

das Occipitalhirn und bis an die Rinde heran. Ein zweiter Blutungsherd findet sich im Kleinhirn an der Mark-Rindengrenze. Derselbe ist in den vierten Ventrikel eingebrochen. Die grössere Blutung ist sehr scharf begrenzt. Sie setzt sich deutlich von der Rinde ab und zeigt keine Erweichung im umliegenden Gehirngewebe.

Mikroskopisch:

Leber: ohne zellige Reaktion und ohne Metaplasie. Kupfer'sche Sternzellen z. T. mit feinen Pigmenteinschlüssen. Das Epithel der Gallengänge leicht gallig imbibiert.

Milz gestaut, aufgelockert, Follikel manchmal wenig präzis abgesetzt. Hie und da kommt es zu feinen Blutungen.

Knochenmark eigenartig homogen, mit nicht sehr zahlreichen Megakaryozyten. Ziemlich viel Normoblasten und dann wiederum grössere, an Retikulumzellen erinnernde Formen.

Verschiedene Lymphdrüsen zeigen unspezifische Auflockerung mit Sinuskatarrh. Auch die Tonsillen sind derartig beschaffen. Nur ganz selten ist im Bereich einzelner Lymphknoten, so besonders in den Tonsillen, eine retikuläre Wucherung festzustellen.

Myocard: zeigt Blutungen. Querstreifung noch erhalten. Im Bereich der Blutungsherde finden sich wiederum Infiltrate verschiedener Zellen von ähnlichem Aussehen wie im Knochenmark.

Diagnose: Akute aleukämische Myelose mit panmyelophthisischem Blutbild. Starke diffuse myeloische Metaplasie des Knochenmarkes. Kleine umschriebene myeloische Metaplasie im Gebiet des Pericards. Schwerste hämorrhagische Diathese: grosse Blutungen im Gehirn, vor allem im linken Occipitalhirn, mit Perforation durch die Rinde nach aussen und Einbruch der Blutung auch in das Hinterhorn des Seitenventrikels. Grössere Blutungen im Kleinhirn an der Mark-Rindengrenze mit Einbruch in den vierten Ventrikel. Haematocephalus ext. et int. Ausgedehnte Blutungen der rechten Pleura mit starker Blutung auch der linken Pleurablätter. Haematothorax. Ausgedehnte Blutung in das Pericard, z. T. auch ins Myocard und Endocard, besonders im Bereich der Ausflussbahn der Art. pulmonalis. Multiple Blutungen in verschiedenen inneren Organen, in die Muskulatur und in die Haut. — Leichte Hyperplasie und Lockerung der Milz. Oedem, leichte braune Atrophie und geringe Verfettung bei akuter Stauung der Leber. Mässige Erschlaffung des rechten Herzens. Anämie der äusseren Haut.

Zusammenfassung:

Es handelt sich um einen 29 Jahre alten Mann, welcher eine Angina bekam und später plötzlich Blut zu spucken anfing. Dieses Blutspucken hörte nicht auf, und es zeigte sich dann auch Blut im Urin. — Der Mann trat dann ins Spital ein, wo spontan und nach Injektion grosse subcutane Haematome entstanden. Klinisch wurde eine Panmyelopathie angenommen. — Am Tage vor dem Tod wurde eine Bluttransfusion vorgenommen, welche gut ertragen wurde. Am Abend erbrach aber der Patient und klagte über Kopfschmerzen. In der Nacht trat dann unerwartet rasch der Tod ein.

Die Sektion ergab als unmittelbare Todesursache grosse Blutungen im linken Occipitalhirn und im Kleinhirn mit Durchbruch in die Ventrikel und durch die Rinde nach aussen. Als weitere Zeichen einer schweren hämorrhagischen Diathese fand man Blutungen in die Pleurahöhle, ins Peri-Myo- und Endocard, in die Muskulatur, in die Haut und in viele andere Organe.

Das Knochenmark und das Pericard zeigten mikroskopisch eine ausgesprochene myeloische Metaplasie. Pathologisch-anatomisch wurde eine akute aleukämische Myelose angenommen. — Die Megakaryozyten waren im Knochenmark in verminderter Zahl vorhanden.

Zusammenfassend und vergleichend lässt sich über unsere 3 Fälle folgendes sagen: In allen drei Fällen handelte es sich um Männer, wovon einer schon 53 Jahre alt war, während die zwei anderen junge Individuen waren. Wenn auch bei allen der Exitus letalis zu erwarten war, so kam es doch zu einem unerwartet raschen tödlichen Ausgang. Die unmittelbare Todesursache waren ausgedehnte Gehirnblutungen, welche in zwei Fällen sehr grosse Gehirnpartien zerstörten, während in einem Fall zwar auch sehr viele Blutungen bestanden, diese aber nicht mehr als wallnussgross waren. In allen drei Fällen fanden sich als Zeichen einer ausgesprochenen hämorrhagischen Diathese Blutungen in verschiedenen inneren Organen, in der Muskulatur und in der Haut. Als Grundkrankheit bestand eine akute Myelose, wobei es sich in 2 Fällen um eine akute Myeloblastenleukämie, im dritten wahrscheinlich um eine akute aleukämische Myelose handelte.*

Interessant ist die Tatsache, dass überall eine Verminderung der Blutplättchen festgestellt wurde, im Falle drei zeitweise bis auf 11960 herunter (wir gehen später noch näher darauf ein). Erscheinungen von Seiten des zentralen Nervensystems zeigten Fall 1 und 3, und zwar Erbrechen, Kopfschmerzen und Bewusstlosigkeit. Fall 2 starb ganz plötzlich, ohne dass Zeichen einer Läsion des zentralen Nervensystems festgestellt wurden.

Was die Lokalisation der Gehirnblutungen betrifft, lässt sich sagen, dass keine Stelle bevorzugt zu sein schien; denn es waren Frontalhirn, Occipitalhirn, centrum semiovale, Stammganglien und Kleinhirn betroffen. Das Rindengrau war weniger stark zerstört, blieb aber auch nicht ganz verschont.

---

* Auf die Probleme, die sich aus den Blutbildern dieses Falles ergeben, gehe ich nicht ein, da dies durch die medizinische Klinik noch geschehen wird.

Im Anschluss an diese Feststellungen haben wir die Literatur nach ähnlichen Fällen durchsucht und dabei im ganzen 65 mehr oder weniger genau beschriebene Fälle von Leukämie mit Gehirnblutungen gefunden. Wir haben diese in Form einer chronologisch geordneten Tabelle aufgeschrieben und dabei verschiedene Punkte berücksichtigt, die uns von Interesse schienen. Wir wollen nun diese Tabelle I wiedergeben, Schlüsse daraus ziehen und berücksichtigen, ob die Ergebnisse ähnlich sind, wie in den drei von uns publizierten Fällen.

(Siehe Tabelle I)

Wenn wir zuerst das Alter der Kranken mit Gehirnblutungen bei Leukämie besprechen, so können wir feststellen, dass junge Patienten viel häufiger betroffen sind als ältere. Von unseren 68 Fällen waren 38 unter 35 Jahre alt, während nur 14 älter waren. Das jüngste war ein Kind von einigen Monaten (B a s s), während der älteste ein 65-jähriger Mann war (R o c c h i). In 16 Fällen konnten wir das Alter nicht eruieren. — Diese Feststellungen stimmen ungefähr mit denen von R o s e n k r a n z, H a m b u r g e r und anderen Autoren überein, welche hauptsächlich Fälle im Alter von 15 bis 25 Jahren fanden, nur dass wir auch unter 15 und bis zu 35 Jahren ein gehäuftes Vorkommen feststellen konnten, und die Fälle erst nach diesem Alter verhältnismässig selten fanden. Die Tatsache, dass junge Patienten häufiger betroffen sind als ältere, kann leicht dadurch erklärt werden, dass die Leukämien und speziell die akuten bei älteren Individuen seltener vorkommen.

Was das Geschlecht betrifft, sind sich alle Autoren einig. Es handelt sich viel häufiger um Männer als um Frauen. Wir fanden ein Verhältnis von 28 männlichen zu 12 weiblichen Patienten. Auch diese Tatsache findet mindestens teilweise eine Erklärung darin, dass Leukämien überhaupt bei Männern häufiger sind als bei Frauen. Ob aber dabei die Zahlen auch so weit auseinanderliegen, ist mir nicht bekannt.

Wir versuchten auch festzustellen, wie viele Fälle die Symptome der akuten Leukämie, wie viele eher Zeichen einer chronischen Erkrankung aufwiesen. Dabei fanden wir ein starkes Ueberwiegen der akuten, indem 39 akuten nur 10 chronische Fälle gegenüberstehen. Dabei ist noch zu bemerken, dass es in einem grossen Teil der letzteren zu einem akuten Schub kam und im Verlaufe dieses akuten Schubes zu mehr oder weniger ausgedehnten Blutungen in verschiedene Organe, unter anderem auch ins Gehirn.

Autor	Jahr	Alter	Geschl.	akut	chron.	Myelose	Lymph-adenose	be-sonderes
1) Virchow	1853	48	♂	—	+	?	?	?
2) «	«	?	♂	?	?	?	?	?
3) V. Recklinghausen	1864	52	♂	+	—	?	?	?
4) Simon	1868	?	?	?	?	?	?	?
5) Olivier et Ranvier	1870	?	?	?	?	?	?	?
6) Reincke	1870	22	♂	+	—	?	?	?
7) Lauenstein	1876	59	♂	+	—	?	?	?
8) Kretschy	1878	?	?	?	?	?	?	?
9) Friedländer	1879	30	♂	—	+	?	?	?
10) Fränkel	1881	18	♂	+	—	?	?	?
11) Masius et Francotte	1885	22	♂	+	—	?	?	?
12) Bramwell	1886	40	♂	?	?	?	?	?
13) Ebstein	1889	23	♂	+	—	?	?	?
14) Westphal	1890	16	♂	+	—	?	?	?
15) Guttmann	1891	10	♂	+	—	?	?	?
16) Fränkel	1895	32	♂	+	—	?	?	?
17) Benda - Hamburger I	1898	15	♀	+	—	+	—	—
18) Spitz	1901	47	♀	+	—	?	?	?
19—24) Gowers	?	?	?	?	?	?	?	?
25) Muir	?	?	?	?	?	?	?	?

le I

Blutungsgrösse	Lage	Neurologischer Befund	Sonstige Zeichen von hämorrhag. Diathese	Thrombozyten	Hirngefässveränderungen
Sehr viele und sehr grosse Blutungen	Oberfläche, Basis, Kleinhirn und Pons	Kopfschmerzen, Erbrechen, Delir → †	—	?	?
bis erbsengross	Vierhügel, Kleinhirn	?	+	?	?
grosse Blutung	ganzer arbor vitae einnehmend	fällt plötzlich um, Bewusstlosigkeit → †	+	?	?
Zahlreiche Blutungen	?	?	?	?	?
?	?	délire, convulsion, coma → †	+	?	?
$^5/_3$ cm → $^2/_2$ « → klein. Blutungen →	re. Occipitalhirn li. « Front.- Klh. Balken	?	—	?	Zwischen Media u. Adventitia ein Raum mit Blutkörperchen
kinderfaustgross und kleinere	Occipitalhirn. Im Mark an verschiedenen Stellen	Hemiparese re. Sopor. → †	+	?	Atheromatöse Veränderungen. Nicht als Blutungsursache angenommen.
viele kleine bis wallnussgrosse Blutungen	Occipitalhirn und Kleinhirn	Hemiplegie li., keine Bewusstseinsstörung	?	?	?
sehr grosse Blutung	Nucleus caudatus und lenticularis	plötzlich Krämpfe, Coma → †	—	?	?
massiv	?	Hemiparese → †	?	?	?
kleine Ecchymosen	?	Zittern, Kopfschmerzen	?	?	?
unzählige Blutungen bis hühnereigross	Diffus im Mark	Kopfschmerzen maniakalisch → †	+	?	?
geringe Blutungen	Mark, und Oberfläche der Grosshirnganglien	Kopfschmerzen, Kollaps → †	+	?	?
einige kleine Blutungen	im Gehirn und subdural)	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl → †	+	?	?
sehr grosse Blutung	Striatum, Thalamus und andere Orte	Plötzlich Bewusstlosigkeit, Lähmung re. → †	+	?	?
bis wallnussgross	Frontalhirn; aber auch im übrigen Hirn	Coma → †	?	?	?
bis pflaumengross	Diffus, vor allem im Mark	Bewusstlosigkeit, beids. Babinski + → †	+	?	keine
ur mikroskopische Herde	Diffus, vor allem im Mark	Lufthunger	+	?	Rundzelleninfiltration der Adventitia
?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	?

Autor	Jahr	Alter	Geschl.	akut	chron.	Myelose	Lymph-adenose	be-sonderes	
26) Warthin	1904	?	?	?	?	?	?	?	n
27) Veszprémy	1906	25	♀	+	—	+	—	—	
28) «	«	2	♀	+	—	+	—	—	bi
29) Herrick	1908	23	♂	—	+	+	—	—	5
30) Fiessinger et P. Marie	1909	?	?	?	?	?	?	?	
31) Grosz	1910	44	♀	+	—	+	—	—	A
32) Sternberg	1911	$2^1/_2$	♂	+	—	+	—	Sepsis ?	kl
33) Oeller	1913	34	♂	—	+	+	—	—	
34) «	«	24	♂	+	—	—	+	—	
35) «	«	17	♂	+	—	—	+	—	
36) «	«	18	♂	+	—	—	+	—	
37) Tapie et Cassar	1919	?	?	?	?	?	?	?	
38) Sternberg	1920	18	♀	—	+	—	+	Sepsis ?	
39) Tapie	1921	24	♂	+	—	+	—	—	r
40-43) Bass	1921	unter 10	?	4	—	?	?	?	
44) O'Farrell	1922	16	♀	+	—	?	?	?	2/3
45) Bottaliga	1926	25	♂	+	—	—	+	—	
46) Fried	1926	25	♂	—	+	—	+	—	
47) Rocchi	1926	65	♂	—	+	+	—	—	
48) Lucherini	1926	18	♂	+	—	+	—	—	g

Blutungsgrösse	Lage	Neurologischer Befund	Sonstige Zeichen von hämorrhag. Diathese	Thrombozyten	Hirngefässveränderungen
nur ganz geringe Blutungen	?	?	?	?	?
bis nussgross	Diffus verteilt im Mark	—	+	?	?
bis haselnussgross	Hauptsächlich im Frontalhirn	—	+	?	?
bis 5 cm Durchmesser	Diffus verteilt, fast nur im Mark	Hemiplegie re. Coma, Bewusstlosigkeit → †	+	?	?
?	Corona radiata. centrale Kerne	?	?	?	?
Anfangsstadium	einer Blutung	Bild der Poliomyelitis ant. ac., mit schlaff. Paresen → †	+	?	Gefässwände stark von Rundzellen infiltriert
kleinste Blutungen	Im Bereich des Meditulliums	—	+	?	?
bis 4 cm lang	Mark des Grosshirns, Olive d. Kleinhirns	?	?	?	Oeller nimmt an, dass die Gefässe geschädigt sein können und Rhexis vorkommen kann. Nachgewiesen hat er Gefässveränderungen nicht.
bis erbsengross	Mark d. Parietalhirns Kleinhirn. Centralganglien	?	+	?	
bis linsengross	Diffus im Mark	?	+	?	
7/4½ cm	Vorwiegend Mark, diffus verteilt	?	+	?	
?	Capsula interna	?	?	?	?
punktförmig	Mark diffus und Pons	—	+	?	?
nicht sehr gross	Centrum semiovale Capsula interna	Bild der Apoplexie mit Bewusstlosigkeit → †	+	wenig Thrombozyten	keine
?	?	?	?	?	?
2/3 inches = (Zoll)	Frontalhirn	Erbrechen, Kopfschmerzen, Delir, Coma → †	+	?	?
bis erbsengross	im ganzen Gehirn verteilt, auch von aussen her i. d. Rinde	Bild der Gehirnblutung → †	+	?	?
Lymphome und Hämorrhagien	in beiden Hemisphären. Erweichung	?	?	?	Capillaren von lymphatischen Elementen infiltriert
2—8 mm	im Mark diffus verteilt	Hemiplegie → †	?	?	Gefässe infiltriert und verdünnt
grosser apoplektischer Herd	Gross- und Kleinhirn. Basalganglien	Coma, Krämpfe, Starrheit d. Gl. → †	+	?	Die leukämischen Zellen durchsetzen die Gefässe. Degenerative Veränderungen

Autor	Jahr	Alter	Geschl.	akut	chron.	Myelose	Lymph-adenose	be-sonderes	
2) Rosenkranz	1927	16	♂	+	—	+	—	—	
3) «	«	17	♂	?	?	+	—	—	
11) Singer et Nevinny	1927	31	♂	+	—	+	—	Pseudoleukämische Chloromyelose	
12) «	«	3	♂	+	—	+	—	—	
13) Vivoli	1931	28	♂	+	—	—	+	—	
14) Gavazzeni	1932	?	?	?	?	?	?	?	
15) Costa	1932	10	♂	+	—	—	+	—	
16) Hellich	1932	48	♀	?	?	+	—	—	l
17) «	«	52	♀	+	—	+	—	—	
18) «	«	43	♂	+	—	+	—	—	ap
19) «	«	32	♀	—	+	+	—	—	
20) «	«	46	♀	+	—	+	—	Panmyelopathie ?	l
21) Hamburger	1934	?	♂	?	?	+	—	—	l
22) «	«	23	♂	—	+ (?)	+	—	—	g gi
23) «	«	36	♂	+	—	+	—	—	
24) «	«	51	♀	—	+	—	+	—	
25) Tarro	1934	16	♂	+	—	+	—	—	g
26) Davidsohn	1935	18	♂	+	—	+	—	—	l
27) Dreyfus	1939	53	♂	+	—	+	—	—	
28) «	«	29	♂	+	-	+	-	Panmyelopathie ?	n

Blutungsgrösse	Lage	Neurologischer Befund	Sonstige Zeichen von hämorrhag. Diathese	Thrombozyten	Hirngefässveränderungen
über kirschgross	Mark der li. Hemisphäre	Unruhe, Erbrechen, Verfall → †	+	?	Aufsplitterung der Elastica. Myeloische Zellen durchsetzen die Wand
bis kirschgross	Mark beider Hemisphären	?	+	?	
Miliare	Innere Kapsel, Mark des Frontalhirns, Balken	Bewusstseinstrübung → †	+	unter 10 000	keine
?	Rinde und Mark von Gross- und Kleinhirn	Benommenheit, Bewusstlosigkeit → †	+	?	keine
keine Autopsie	?	Bild der Gehirnblutung → †	+	?	?
?	?	?	+	?	?
?	Herd in den Basalganglien	?	+	?	?
kleine Blutpunkte	Hirnoberfläche, sich einige cm in die Tiefe fortsetzend	Bewusstlosigkeit, schnarch. Atmung, Atemlähmung → †	+	?	?
?	?	Benommenheit Kernig +, keine Lähmung → †	?	?	?
bis kirschgrosse apoplektische Herde	Thalamus, Centralwind, Pons, Kleinh., hier auch im Cortex	Hemiplegie re., Babinski re. + Somnolenz → †		?	?
faustgross	Temporalhirn, Mark	Benommenheit Lähmg. re. Babinski re + Somnol. → †	+	?	?
kleine Blutungen	Thalamus	Krämpfe, Babinski + Bewusstseinsstörung → †	+	bis 19260 herunter	?
kleine Blutungen	In verschiedenen Teilen des Gehirns	?	?	?	keine
grosse hämorrhagische Erweichung	Stirnhirn (Embolie?) vorwiegend Mark	Verstörter Eindruck Sprache undeutl., Benommenheit → †	+	?	keine
bis kirschgross	Balken, Stammganglien, Mark des Occipitalhirns	Sehr akut Comaähnlicher Schlaf → †	+	?	Auflockerung der Wand u. Infiltration mit weiss. Blutzellen
kleinapfelgross	Parietalhirn (Mark)	Plötzlich Benommenheit, Bewusstlosigkeit →†	?	?	keine
grosser apoplektischer Herd	Basalganglien	Zeichen von Gehirnblutung	+	?	Fettige Degeneration der Capillaren
bis wallnussgross	Centrum semiovale, Stammganglien	Bewusstlosigkeit, Erbrechen, reagiert nicht mehr → †	+	Blutplättchen vermind.	
bis faustgross	Stirnh., Zerstör. d. Marks, kl. u. gröss. Herde i. d. Hemisph.	Plötzlich †	+	spärlich	
bis mandarinengross	Occipitalhirn (Mark) und Kleinhirn	Erbrechen, Kopfschmerzen → †	+	bis 11960 herunter	

Viel weniger einheitlich als die bisherigen Punkte, wird von den verschiedenen Autoren die Frage beantwortet, ob es sich häufiger um Myelosen oder um Lymphadenosen handelt. Während z. B. Hamburger gleichviel myeloische wie lymphatische Leukämien fand, gibt Rosenkranz ein Ueberwiegen der Myelosen an. Wenn wir nun unsere Tabelle daraufhin anschauen, so können wir feststellen, dass wir 27 Myelosen und nur 9 Lymphadenosen in der Literatur beschrieben fanden. In 32 Fällen konnten wir in dieser Beziehung keine Angabe finden. (Dies ist sehr gut verständlich, da diese fast alle in einer Zeit publiziert wurden, in der diese beiden Formen der Leukämie noch nicht unterschieden wurden.) In den 9 Fällen von Lymphadenose, soll es sich bei 6 um akute Erkrankungen gehandelt haben. 3 davon sind von Oeller publiziert worden und 3 stammen aus der italienischen Literatur (Bottaliga, Vivoli, Costa). Nun fanden wir aber bei Nägeli in seinem Buch über Blutkrankheiten und Blutdiagnostik im Kapitel über die akute myeloische Leukämie, dass akute Leukämien immer Myelosen sind. Weiter sagt er im Kapitel über akute lymphatische Leukämien, dass diese beim Erwachsenen nicht vorkommen, sondern höchstens als Endstadium einer chronischen Lymphadenose, bei akutem Einsetzen einer haemorrhagischen Diathese. Dass die akute Lymphadenose beim Kinde häufig ist, bezweifelt Nägeli nicht. — Ganz ähnlich äussern sich auch Sternberg, Rohr, u. a. über das Vorkommen der akuten lymphatischen Leukämie. Rohr sagt z. B.: «Akute Lymphadenosen haben wir beim Erwachsenen nie gesehen. Mit Nägeli sind wir der Ansicht, dass die meisten unter diesem Namen beschriebenen Formen ins Gebiet der akuten Myeloblastenleukämien gehören.» — Wir möchten deshalb annehmen, dass es sich in den 6 erwähnten Fällen um das überwiegende Vorkommen von Myeloblasten gehandelt hat, welche als sog. «grosse Lymphozyten» angesprochen wurden. Mit dieser Auffassung kämen wir dann zu einem Verhältnis von 33 Myelosen zu nur 3 Lymphadenosen. Jedenfalls finden wir, wo wir auch diese 6 Fälle einordnen mögen, ein bedeutendes Ueberwiegen der Myelosen. In diesem Zusammenhang ist eine Feststellung von Tapie interessant, welcher in einer Zusammenfassung am Schluss seiner Dissertation folgendes über subcutane und intramuskuläre Hämatome bei den Leukämien sagt, was auch für die Gehirnblutungen zu stimmen scheint: «Dans la leucémie myéloide on observe plus souvent des hématomes volumineux. . . . Les hématomes sont exceptionels dans la leucémie lymphoide, abstraction faite des cas où une leucémie lymphatique chronique se transforme en leucémie aiguë hémorrhagique.» — Zusammenfassend glauben wir uns dahin äussern zu dürfen, dass leukämische Gehirnblutungen vor allem bei akuten Myelosen, viel seltener bei chronischen Myelosen

und Lymphadenosen vorkommen. Eine einleuchtende Erklärung dafür werden wir später bei Besprechung der hämorrhagischen Diathese und der Veränderungen am Knochenmark bei den Leukämien finden.

Ueber die Grösse der Blutungen schreiben schon Bloch und Hirschfeld, diese sei sehr verschieden, bald nur mikroskopisch nachweisbar bald nur mit dem Auge eben noch zu erkennen, bald grössere Blutlachen darstellend und dann unter dem Bilde des apoplektischen Insultes verlaufend. Zwischen diesen Formen könne man alle Uebergänge finden, meist nebeneinander bestehend. Wie die Grösse, so sei auch die Zahl der Haemorrhagien im einzelnen Falle verschieden.

Die Farbe der Blutkoagula unterschied sich in unseren Fällen nicht von derjenigen bei gewöhnlichen apoplektischen Blutungen. Dagegen fiel auch bei unseren Gehirnen wie bei denen Hamburgers auf, dass an den verschiedensten Stellen kleinere oder grössere Blutungen aufgetreten waren, dass also keine Gebundenheit an ein bestimmtes Gefässgebiet bestand. Bemerkenswert war auch, dass die Blutungen sehr scharf begrenzt waren. Sie zerstörten z. T. grosse Gebiete des Marklagers, reichten bis an die Rinde heran, ohne diese aber zu verflüssigen. Das Gewebe um die Blutungen herum zeigte keine Erweichungen, sondern war eher fest. Wenn wir unsere Tabelle daraufhin untersuchen, welche Stellen des Gehirns am häufigsten betroffen waren, so finden wir das Mark von Gross- und Kleinhirn sowie die Stammganglien ungefähr gleich oft betroffen, während die Blutungen selten in die Rinde hineinreichten. Dies steht nun allerdings nicht im Gegensatz zur Lokalisation der gewöhnlichen apoplektischen Blutungen. Das Besondere bei den leukämischen Gehirnblutungen ist, dass sie nicht auf ein Gebiet beschränkt, sondern diffus verteilt sind. Auch lassen die Form, die scharfe Abgrenzung der einzelnen Hämorrhagien und manchmal auch die Farbe sofort erkennen, dass es sich um eine ungewöhnliche Blutung handeln muss.

Frühere Autoren haben sich lange mit der Frage beschäftigt, ob die Herde, die im zentralen Nervensystem gefunden wurden überhaupt Blutungen seien oder ob es sich um Infiltrate handle. Diese Frage dürfte heute allgemein dahin entschieden sein, dass sowohl Blutungen als auch Infiltrate vorkommen und dass auch beide gleichzeitig nebeneinander angetroffen werden können. Es besteht ausserdem die Möglichkeit, dass es sekundär in ein Infiltrat hineinblutet.

Ueber die neurologischen Symptome, welche durch die Gehirnblutungen bei Leukämie verursacht werden, wollen wir nicht viel Worte verlieren, da sie nichts unerwartetes bieten, sondern im allgemeinen die gleichen sind, wie bei den gewöhnlichen Apoplexien.

Auffallend ist immerhin, dass der Tod verhältnismässig oft sehr plötzlich und unerwartet eintrat. — Gavazzeni teilt die Symptome ein in:

a) emiplegia
b) fenomeni meningei
c) fenomeni convulsivi
d) fenomeni psichici,

wobei er am häufigsten eine Hemiplegie in der Literatur angegeben fand.

Wir haben vor allem Störungen des Bewusstseins festgestellt, in Form von Benommenheit, Somnolenz, Bewusstlosigkeit, Coma und auch Delirien. — Daneben fanden wir auch ziemlich häufig Hemiplegien oder Hemiparesen, Kopfschmerzen und Erbrechen. Auch Krämpfe, Nackensteifigkeit und positiver Kernig wurden gefunden, was darauf schliessen lässt, dass manchmal auch eine meningitische Reizung bestand.

Die nächste Frage, mit der wir uns zu beschäftigen haben, ist viel schwieriger zu beantworten, als die bisherigen. Dementsprechend ist auch in der Literatur vollständige Uneinigkeit in dieser Beziehung vorhanden. Es handelt sich darum herauszufinden, warum bei den Leukämien Gehirnblutungen zustande kommen. Dass diese häufig vorkommen und sogar eine häufige Todesursache bei der Leukämie darstellen, geht u. a. aus folgender Stelle bei Gavazzeni hervor: «Alcuni Autori hanno rilevato come la manifestazione emiplegica da emorragia cerebrale sia molto più frequente nella leucemia acuta, che nella cronica: infatti scorendo la letteratura vien dato di rilevare che l'emorragia cerebrale costituisce nella leucemia acuta — accanto alle altre manifestazioni di diatesi emorragica — l'episiodo terminale più frequentemente riportato.» Gavazzeni sagt also hier, dass in der Literatur die Gehirnblutungen, als letzte Erscheinung bei akuten Leukämien, neben anderen Manifestationen der hämorrhagischen Diathese, am häufigsten beschrieben sind. — Dieser Satz lässt keinen Zweifel darüber aufkommen, für wie verhältnismässig häufig der Autor die Gehirnblutungen hält. Gleichzeitig bringt aber dieser Satz auch zum Ausdruck, dass er diese Apoplexien als eine Manifestation der hämorrhagischen Diathese betrachtet. Dies kann nicht so ohne weiteres als feststehende Tatsache angenommen werden. Es könnte sich ja auch um ganz gewöhnliche Apoplexien handeln, die im Verlaufe von Leukämien aufgetreten wären. Gegen diese Auffassung sprechen verschiedene Tatsachen: 1. Das gehäufte Vorkommen von Gehirnblutungen bei Leukämien. 2. Das sehr oft geringe Alter der Patienten. 3. Das Auftreten von multiplen. diffus verteilten Herden, welche gegen das übrige Gewebe scharf

abgegrenzt sind und auch manchmal eine charakteristische Farbe zeigen. 4. Das Vorhandensein von Infiltraten neben den Blutungen, und die Blutungen in Infiltrate hinein. — All dies spricht unbedingt dagegen, dass es sich um gewöhnliche Apoplexien handelt. Damit können wir diese Möglichkeit fallen lassen und brauchen die vielen Probleme, welche es auf diesem Gebiete auch heute noch zu lösen gibt, nicht zu berücksichtigen.

Die zweite mögliche Ursache für das Zustandekommen von Blutungen bei den Leukämien wäre eine spezifische, nur bei Leukämien vorkommende Noxe, welche in diesem Sinne einwirken würde. Diese Möglichkeit ist auch nicht von vornherein von der Hand zu weisen, besonders wenn man an die infektiöse Aetiologie der Leukämien glaubt.

Die dritte Möglichkeit scheint uns am wahrscheinlichsten zu sein, nämlich eine hämorrhagische Diathese, mit den gewöhnlichen Ursachen dieses Zustandes. Diese Auffassung scheint uns schon deshalb am wahrscheinlichsten zu sein, weil in den 68 Fällen der Literatur 39 noch andere Zeichen einer hämorrhagischen Diathese zeigten, während nur 4 gar nichts derartiges aufwiesen. In 25 Fällen konnten wir den diesbezüglichen Befund nicht genau genug eruieren.

Wir müssen nun feststellen, welches die Ursachen der hämorrhagischen Diathese sind, und ob sie in den Fällen von Gehirnblutungen bei Leukämie vorhanden waren.

Ueber das Wesen der hämorrhagischen Diathese sagt N ä g e l i : «Bei der hämorrhagischen Diathese liegen vasculäre Störungen oder Knochenmarksprozesse mit krankhaften Veränderungen am Riesenzellapparat vor, nicht selten parallele Einwirkungen auf Gefässe und Knochenmark. Hämorrhagische Diathesen sind daher ein Syndrom vieler Krankheiten und vieler krankhafter Zustände, aber an sich keine selbständigen Krankheiten. Es besteht indessen wie bei Perniciosa ein einheitlicher Mechanismus der krankmachenden Ursachen, die durch Angriffe am Knochenmark oder an den Gefässen oder an beiden zugleich die Blutungen erzeugen. Häufig ist aber die hämorrhagische Diathese nur ein Symptom einer ernsten allgemeinen Krankheit.»

Ueber die Genese der Blutungen sagt er: «Blutaustritte aus den Gefässen in kleiner (Purpura) oder in grösserer Form (Petechien, Sugillationen, Blutflüsse) sind Symptome. Prüfen wir zunächst wie ein solcher Blutaustritt ohne Gefässtrennung möglich ist.

Da erscheint als absolut unerlässlich eine Veränderung der Gefässwand, denn aus seinem Behälter muss das Blut heraustreten können. Die frühere Annahme von Stomata zwischen den Endothe-

lien ist seit C o h n h e i m widerlegt, denn Stomata müssten auch die Eiweisskörper des Plasma leicht durchtreten lassen. In Tat und Wahrheit treten aber vielfach nur rote Blutzellen aus. Sie schlüpfen durch die halbflüssige Kittsubstanz zwischen den Endothelien durch. Die Kittsubstanz wird also durchlässiger und oft ohne mikroskopisch nachweisbare Gefässveränderung. Man kann annehmen, dass viele Veränderungen des Blutes das erzeugen können, in gröberer Weise bei funktionellen Veränderungen der Kapillaren (Purpura vasculosa), aber zweifellos auch bei weitgehender Verminderung der Blutplättchen.»

Und weiter unten: «Die Plättchen scheinen nun die Kittsubstanz zu beeinflussen. Vieleicht dichten sie dieselbe mechanisch ab, wie die Anfänge eines Thrombus aus Plättchen bestehen; vielleicht geben sie chemische Substanzen ab.»

Weiter: «In anderen Fällen sind aber die Plättchen völlig normal, auch ihre Vorstufen, die Knochenmarksriesenzellen völlig intakt; dann liegt die Störung offenkundig an den Gefässen, so bei konstitutionellen oder bei toxischen oder infektiösen Gefässstörungen.»

Wir sehen also, dass entweder die Thrombozyten (Verminderung, Veränderung) oder die Gefässwände (in morphologisch sichtbarer oder unsichtbarer Weise) oder beide gleichzeitig für die Blutungen bei hämorrhagischer Diathese verantwortlich zu machen sind.

Funktionelle Veränderungen der Blutplättchen spielen für unsere Fälle von Gehirnblutungen bei Leukämie keine Rolle. Dagegen sei hier auf dei Arbeit von T a l s aufmerksam gemacht, in welcher Gehirnblutungen bei Kindern mit besonderer Berücksichtigung der Thrombasthenie G l a n z m a n n eingehend behandelt sind. In diesen Fällen spielen bekanntlich die funktionellen Veränderungen der Blutplättchen eine Rolle.

Unter den morphologisch sichtbaren Gefässwandveränderungen erwähnt N ä g e l i u. a.: «Leukämische Gefässwandaffektionen: Infiltration und Aufsplitterung der Gefässe durch die leukämische Hyperplasie, oft bis unter das Endothel, dann Einrisse, oft enorme Blutungen, z. B. im Gehirn.» Die Verminderung der Thrombozyten bei Leukämie wird folgendermassen erklärt:

«Leukämische Markaffektion:

a) die Stammzelle, der Myeloblast, wuchert pathologisch und lässt keine Knochenmarksriesenzellen entstehen: akute Myelose. Thrombopenie oft akut als erstes Symptom der Krankheit.

b) Die Wucherung des myeloischen oder lymphatischen Gewebes verdrängt und vernichtet die Knochenmarksriesenzellen, Thrombopenie finales Stadium.»

Beruht nun die Blutungsneigung bei den Leukämien tatsächlich auf einer Verminderung der Plättchenzahl? Diese Frage ist sehr schwer zu beantworten und zwar deshalb, weil wir darüber nicht genügend Angaben finden können.

M. B. Schmidt hat 1930 in einem Referat über die hämorrhagischen Diathesen gesagt: «Für die Leukämie ist das tatsächliche Vorkommen der Thrombopenie und ihr Parallelgehen mit der hämorrhagischen Diathese sehr mangelhaft untersucht.»

Er lässt deshalb diese Möglichkeit überhaupt fallen und erklärt die Blutungen auf folgende Weise: «Im Knochenmark, in der Darmschleimhaut und anderen Organen sind die Verhältnisse die gleichen, die Gefässwände werden durch die leukämischen Infiltrate aufgelockert und zerreisslich. Also die leukämischen Blutungen gehören im allgemeinen zu den vaskulären und ein fester Zusammenhang mit Thrombopenie scheint nicht zu bestehen.»

Dass die Angaben in der Literatur über das Parallelgehen von Thrombopenie und hämorrhagischer Diathese bei den Leukämien sehr spärlich sind, stimmt. Wir haben bei den 65 Fällen von Gehirnblutungen bei Leukämie, die wir ausfindig machen konnten, nur in 3 Fällen eine Angabe über die Blutplättchen gefunden. In diesen 3 Fällen wurde aber übereinstimmend eine Verminderung konstatiert und zwar eine sehr bedeutende. Wir haben nun unsere 3 Fälle daraufhin geprüft und festgestellt, dass in allen 3 die Thrombozytenzahl ebenfalls sehr stark vermindert war. Eine Angabe, dass die Plättchen in normaler Zahl vorhanden gewesen seien, konnten wir nirgends finden. — Wenn auch die Zahl der daraufhin untersuchten Fälle ausserordentlich gering ist, so glauben wir doch, weil die Befunde so übereinstimmend sind, den Schluss ziehen zu dürfen, dass die Thrombopenie für das Zustandekommen von Gehirnblutungen bei Leukämie von grosser Bedeutung ist.

Was nun das Vorkommen von Gehirngefässveränderungen betrifft, so fanden wir in 48 Fällen keine bestimmte Angabe. In 7 Fällen, in denen die Gefässe genau untersucht wurden, wird ausdrücklich festgestellt, dass keine Gefässveränderungen gefunden wurden. Dagegen wurden in 11 Fällen morphologische Gefässveränderungen festgestellt. Einmal bestanden atheromatöse Veränderungen der Gefässe und einmal fettige Degeneration. Diese Befunde scheinen uns nicht von grosser Bedeutung zu sein. Dagegen wurde in 9 Fällen eine leukozytäre Infiltration der Gefässwände festgestellt, welche auch aufgelockert, aufgesplittert oder sonst irgendwie verändert erschienen.

Wir haben gesehen, dass Nägeli gerade diese Infiltration und Aufsplitterung der Gefässe als eine der Ursachen der Blutungen bei

Autor	Jahr	Alter	Geschl.	akut	chron.	Myelose	Lymphadenose	besonderes
1) Virchow	1853	48	♂	—	+	?	?	?
2) v. Recklinghausen	1864	52	♂	+	—	?	?	?
3) Reincke	1870	22	♂	+	—	?	?	?
4) Lauenstein	1876	59	♂	+	—	?	?	myelogen und lymphatisch
5) Friedländer	1879	30	♂	—	+	?	?	?
6) Fränkel	1881	18	♂	+	—	?	?	?
7) Bramwell	1886	40	♂	?	?	?	?	?
8) Guttmann	1891	10	♂	+	—	?	?	?
9) Benda	1898	15	♀	+	—	+	—	—
10) Herrick	1908	23	♂	—	+	+	—	—
11) Oeller	1913	34	♂	—	+	+	—	—
12) «	«	18	♂	+	—	—	+	—
13) Lucherini	1926	18	♂	+	—	+	—	—
14) Hellich	1932	32	♀	—	+	+	—	—
15) Hamburger	1934	23	♂	—	+	+	—	—
16) «	«	51	♀	—	+	—	+	—
17) Tarro	1934	16	♂	+	—	+	—	—
18) Dreyfus	1939	53	♂	+	—	+	—	—
19) «	«	29	♂	+	—	+	—	Panmyelopathie ?

Blutungsgrösse	Lage	Neurologischer Befund	Sonstige Zeichen von hämorrhag. Diathese	Thrombozyten	Hirngefässveränderungen
sehr viele und sehr grosse	Oberfläche, Basis, Kleinhirn, Pons.	Kopfschmerzen, Erbrechen, Delir → †	—	?	?
grosse Blutung	li. Arbor vitae einnehmend	fällt plötzlich um, Bewusstlosigkeit → †	+	?	?
cm « und kleinere	Occipitalhirn re. u. li., Temporal-, Frontal-, Kleinh. u. Balk.	?	—	?	Zwischen Media u. Adventitia ein Raum mit Blutkörperchen
kinderfaustgross und kleinere	Occipitalhirn, im Mark. Verschiedene Stellen	Hemiparese re., Sopor → †	+	?	Atheromatöse Veränderungen
sehr grosse Blutung	Nucleus caudatus und lenticularis	Plötzlich Krämpfe, Coma → †	—	?	?
massiv	?	Hemiparese → †	?	?	?
unzählige Blutungen is hühnereigross	Vor allem Mark, diffus	Kopfschmerzen, maniakalischer Zustand → †	+	?	?
sehr grosse Blutung	Striatum, Thalamus u. a.	Bewusstlosigkeit, Hemiparese re → †	+	?	?
s pflaumengross	in allen Hirnteilen vor allem im Mark	Bewusstlosigkeit beids. Babinski +.	+	?	keine
bis cm Durchmesser	Ueberall, fast nur im Mark	?	+	?	?
bis 4 cm lang	Mark des Grosshirns, Olive d. Kleinhirns	?	?	?	Annahme von Gefässveränderungen; aber kein Nachweis
7/4½ cm	Vorwiegend Mark, diffus verteilt	?	+	?	
rosser apoplektischer Herd	Gross- und Kleinhirn, Basalganglien	Coma, Krämpfe, Starre der Glieder	+	?	leukämische Infiltration. Degenerative Veränderungen
faustgross	Schläfenlappen li. Mark	Benommenh., Lähm. Babinski re. +, Somnolenz → †	+	?	?
rosse hämorrhasche Erweichung	li. Stirnlappen, vorwiegend Mark (Embolie ?)	Undeutliche Sprache Benommenheit, Collaps → †	+	?	keine
kleinapfelgross	Parietalhirn (Mark)	Plötzlich Benommenheit Bewusstlosigk. → †	?	?	keine
rosser apoplektischer Herd	Basalganglien	«Zeichen von Gehirnblutung»	+	?	Fettige Degeneration der Capillaren
bis faustgross	Stirnhirn, Zerstörung des Marks	Plötzlich †	+	spärlich	
bis mandarinengross	Occipitalhirn, Kleinhirn (Mark)	Erbrechen, Kopfschmerzen → †	+	bis 11960	

Leukämie betrachtet. Es ist deshalb auf diese positiven Befunde grosser Wert zu legen.*

Wir hätten also konstatiert, dass sowohl Thrombopenie als auch morphologische Gefässwandveränderungen in den Fällen von Gehirnblutungen bei Leukämie vorkommen können.

Dass diese beiden Befunde für das Zustandekommen der Blutungen verantwortlich gemacht werden können, ist selbstverständlich. Es ist natürlich möglich, dass daneben auch Fälle vorkommen, in denen Gefässschädigungen vorhanden sind, die morphologisch nicht sichtbar sind (Durchlässigkeit der Kittsubstanz). Auch eine Kombination der verschiedenen Faktoren ist sehr gut denkbar und sogar recht wahrscheinlich.

Wir glauben also, dass die gleichen Ursachen (Thrombopenie und Gefässwandveränderungen) für die Gehirnblutungen bei Leukämie verantwortlich sind, wie für die hämorrhagischen Diathesen überhaupt, wobei der für die Leukämien typische Befund von Infiltration und Aufsplitterung der Gefässe recht häufig gefunden werden kann.

Durch 2 unserer Fälle angeregt, welche ausserordentlich grosse Blutungen zeigten, haben wir die Fälle mit massiger Gehirnblutung besonders berücksichtigt und lassen nun eine Tabelle folgen, welche diese umfasst.

(Siehe Tabelle II)

---

* Die mikroskopischen Befunde im Gehirn und speziell an den Hirngefässen bei unseren Fällen wurden hier nicht berücksichtigt. Sie werden im Rahmen einer systematischen Untersuchung von Gehirnen bei Leukämien verarbeitet und vom pathologischen Institut publiziert werden.

Während kleinere Gehirnblutungen bei Leukämie sehr häufig sind und sicher durch unsere Tabelle I lange nicht alle Fälle, die solche Hämorrhagien zeigten, erfasst wurden, fällt auf, dass verhältnismässig wenig massige apoplektiforme Blutungen zu finden sind. — Dabei dürften uns nur wenige von diesen entgangen sein, und dürften auch fast alle solche Fälle publiziert worden sein. — Wir haben ausser unseren 2 nur 17 andere Blutungen von Pflaumen- bis Faustgrösse gefunden. — Alles was aus Tabelle I hervorgeht, wiederholt sich hier in noch ausgesprochenerem Masse. Wir können es uns also schenken, auf alles noch einmal einzugehen. Einzig eines ist anders: wir finden verhältnismässig häufiger als in Tabelle I eine chronische Leukämie. Ob dies ein Zufall ist, welcher durch eine grössere Zahl von Fällen ausgeglichen würde, wissen wir nicht. Eine Erklärung für diese Tatsache können wir nicht geben.

Zusammenfassung:

1. Es wurden 3 Fälle von myeloischer Leukämie mitgeteilt, welche sehr plötzlich ad exitum kamen und bei denen als unmittelbare Todesursache massige Gehirnblutungen festgestellt wurden.

2. Diese 3 Fälle und weitere 65 Fälle von Gehirnblutungen bei Leukämie wurden in einer chronologischen Tabelle nach gewissen Gesichtspunkten geordnet.

3. Es wurde festgestellt, dass jüngere Individuen bis zu 35 Jahren viel häufiger betroffen waren, als ältere und zwar war das Verhältnis 38 : 14. In 16 Fällen war das Alter nicht zu eruieren.

4. Es handelte sich vorwiegend um das männliche Geschlecht. Wir fanden 38 männliche gegenüber 12 weiblichen Individuen.

5. Farbe, Form und Verteilung der Blutungen waren oft charakteristisch. Die hellere Farbe war durch die Farbe des Blutes bei den Leukämien bedingt. An der Form fiel die scharfe Abgrenzung der hämorrhagischen Herde gegen die Umgebung auf. Die Blutungen waren im Mark von Gross- und Kleinhirn und in den Stammganglien lokalisiert, reichten aber selten in die Rinde hinein. Charakteristisch war dabei auch, dass nicht ein einzelner Herd bestand, sondern immer mehrere, kleinere und grössere, welche diffus verteilt waren, und sich die Blutungen nicht wie bei gewöhnlichen Apoplexien auf das Versorgungsgebiet eines Gefässes beschränkten.

6. Wir fanden die Gehirnblutungen am häufigsten bei akuten Myelosen, viel seltener bei chronischen Myelosen und Lymphadenosen. Eine Erklärung dafür fanden wir in der Affektion des Knochenmarkes bei den Leukämien, welche dazu führt, dass bei den akuten

Myelosen keine Knochenmarksriesenzellen mehr entstehen, während sie bei den chronischen Leukämien allmählich durch das myeloische oder lymphatische Gewebe verdrängt und vernichtet werden. Die Vernichtung der Megakaryozyten wiederum, führt zur Thrombopenie, welche als eine der Ursachen der hämorrhagischen Diathese zu betrachten ist. Wo in der Literatur über Gehirnblutungen bei Leukämie eine Angabe über die Thrombozyten zu finden war, waren diese immer stark vermindert.

7. An den Hirngefässen wurde in 9 Fällen eine Veränderung gefunden und zwar in Form von leukämischer Infiltration und von Aufsplitterung der Gefässwände.

8. Auf Grund dieser Befunde glaubten wir uns berechtigt, die Gehirnblutungen bei Leukämien auf die gewöhnlichen Ursachen der hämorrhagischen Diathese, Thrombopenie und Gefässwandveränderungen, zurückzuführen.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. A. Werthemann für die Ueberlassung der interessanten Fälle und für die Uebernahme des Referates verbindlichst danken. Ferner möchte ich Herrn Dr. S. Scheidegger für seine mannigfachen Ratschläge danken.

Herrn Prof. Dr. R. Staehelin und Herrn Prof. Dr. E. Oppikofer, welche mir die Krankengeschichten überliessen, bin ich zu grossem Dank verpflichtet.

Literaturverzeichnis.

1. Aschoff L. Med. Klinik 1933. S. 933.
2. Bass M. Amer. J. of med. Sci. 1921. S. 105.
3. Baudouin A. Parturier G. Revue neurologique 1910. S. 673.
4. Beitzke H. Wien. Klin. Wochenschrift. 1937. S. 683.
5. Benda C. Berl. Klin. Wochenschrift 1898. S. 228.
6. Bloch E. und Hirschfeld H. Ztschr. f. Klin. Med. 1900. S. 33.
7. Bottaliga M. Haematologica 1926. S. 467.
8. Byron-Bramwell A. Brit. med. J. 1886. S. 1098.
9. Costa Zit. nach Tarro.
10. Davidsohn W. Inauguraldissertation. Basel 1935.
11. Ebstein W. Dtsch. Archiv f. klin. Med. 44. (1889) S. 343.
12. Eichhorst H. Dtsch. Archiv f. klin. Med. 61. (1898) S. 519.
13. Fiessinger und P. Marie Zit. nach Tarro.
14. Frank E. Neue Dtsch. Klinik. 1930. Bd. IV. S. 375.
15. Frank E. Handbuch der Krankheiten des Blutes und der Blutbildenden Organe. 1925. Bd. II. S. 289.
16. Fränkel A. Dtsch. med. Wochenschrift. 1895. S. 639.
17. Fried B. M. Arch. of Pathol. a. labor. Med. 1926. S. 523.
18. Friedländer C. Virchow Archiv 78 (1879) S. 362.
19. Gavazzeni M. Haematologica, Recensioni. 1932. S. 148.
20. Gowers J. Zit. nach Herrick.
21. Grosz K. Wien. klin. Wochenschrift. 1910. S. 603.
22. Guttmann P. Berl. klin. Wochenschrift. 1891. S. 1109.
23. Hamburger W. Frankf. Ztschr. f. Pathologie. 1934. S. 257.
24. Hellich J. Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilkunde. 1932. S. 278.
25. Herrick J. Festschrift f. Chiari. 1908. S. 317.
26. Hiller Fr. Lehrbuch der inneren Med. 1934. Bd. II. S. 476.
27. Kast A. Ztschr. f. klin. Med. 1895. S. 79.
28. Kretschy B. Wien. med. Presse. 1878. S. 137.
29. Lauenstein C. Dtsch. Archiv f. klin. Med. 1876. S. 120.
30. Leber T. Zehenders klin. Monatsblätter f. Augenheilkunde. 1869. S. 312.
31. Lucherini T. Haematologica. 1926. S. 137.
32. Morawitz P. Verh. d. dtsch. pathol. Gesellschaft. 1930. S. 32.
33. Muir R. Zit. nach Herrick.
34. Müller W. Inauguraldissertation. Berlin 1895.
35. Nägeli O. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1931.
36. Neubürger K. Dtsch. Med. Wochenschrift. 1932. S. 690.
37. Nonne M. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilkunde. 1897. S. 167.
38. Nordmann M. Verh. d. dtsch. pathol. Gesellschaft 1936. S. 11.
39. Oeller H. Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilkunde 1913. S. 504.
40. O'Farrell J. Irish J. of med. Sci. 1922. S. 67.
41. Olivier et Ranvier Zit. nach Tarro.

42. v. Recklingshausen F. Virchow Archiv 30 (1864). S. 370.
43. Reincke J. Virchow Archiv 51 (1870) S. 399.
44. Rocchi Zit. nach Tarro.
45. Rohr K. Habilitationsschrift. Zürich. 1937.
46. Rosenkranz G. Frankf. Ztschr. f. Pathologie. 1927. S. 359.
47. Schittenhelm A. Lehrbuch der inneren Med. 1934. Bd. II. S. 233.
48. Schmidt M. B. Verh. d. dtsch. pathol. Gesellschaft. 1930. S. 10.
49. Schwab R. und Weiss S. Amer. J. of Med. Sci. 1935. S. 766.
50. Simon Zit. nach Leber.
51. Singer L. und Nevinny H. Virchow Archiv 268 (1928) S. 576.
52. Spitz R. Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilkunde. 1901. S. 467.
53. Sternberg C. Wien. Klin. Wochenschrift 1911. S. 1623. und 1920. S. 553.
54. Tapie J. Thèse. Toulouse 1921.
55. Tapie J. et Cassar Zit. nach Tarro.
56. Tarro E. Pathologica. 1934. S. 609.
57. Tals M. Inauguraldissertation. Basel. 1938.
58. Veszprémy D. Virchow Archiv. 184. S. 220.
59. Virchow R. Virchow Archiv. 5 (1853) S. 43.
60. Vivoli Zit. nach Tarro.
61. Warthin Zit. nach Herrick.
62. Westphal K. Dtsch. med. Wochenschrift. 1932. S. 685.
63. Westphal K. Verh. d. dtsch. pathol. Gesellschaft 1936. S. 55.